

(6)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-139534
 (43)Date of publication of application : 22.05.2001

(51)Int.Cl.

C07C237/22
 A61K 31/198
 A61P 1/16
 A61P 7/00
 A61P 7/02
 A61P 9/00
 A61P 9/10
 A61P 9/12
 A61P 9/14
 A61P 13/12
 A61P 15/00
 A61P 17/02
 A61P 19/00
 A61P 21/04
 A61P 25/00
 A61P 25/28
 A61P 27/02
 A61P 27/12
 A61P 29/00
 A61P 35/00
 A61P 37/00
 A61P 43/00

(21)Application number : 11-326189

(71)Applicant : NAGAO YOSHIMITSU
 KATSUNUMA NOBUHIKO
 SENJU PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 16.11.1999

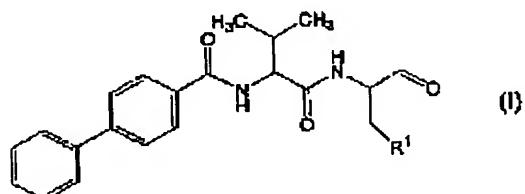
(72)Inventor : NAGAO YOSHIMITSU
 KATSUNUMA NOBUHIKO
 INOUE ATSUSHI

(54) VALINE DERIVATIVE AND ITS USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a valine derivative having an excellent cysteine proteinase (especially, cathepsin and carpaine) inhibiting activity, and its use.

SOLUTION: This valine derivative is expressed by general formula (I). [R₁ is a substituting group selected from a group comprising a lower alkyl, a lower cycloalkyl and an aryl.]



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-139534
(P2001-139534A)

(43) 公開日 平成13年5月22日 (2001.5.22)

(51) Int.Cl.⁷
C 07 C 237/22
A 61 K 31/198
A 61 P 1/16
7/00
7/02

識別記号

F I
C 07 C 237/22
A 61 K 31/198
A 61 P 1/16
7/00
7/02

テマコード(参考)
4 C 2 0 6
4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全16頁) 最終頁に統く

(21) 出願番号 特願平11-326189

(22) 出願日 平成11年11月16日 (1999.11.16)

特許法第30条第1項適用申請有り 1999年11月2日 社
団法人日本薬学会発行の「第19回メディシナルケミスト
リーシンポジウム第8回日本薬学会医薬化学部会年会講
演要旨集」に発表

(71) 出願人 595054648
長尾 善光
徳島県徳島市名東町1丁目130番7号
(71) 出願人 393017133
勝沼 信彦
徳島県徳島市名東町3丁目246番地の2
(71) 出願人 000199175
千寿製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号
(72) 発明者 長尾 善光
徳島県徳島市名東町1-130-7
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一

最終頁に統く

(54) 【発明の名称】 バリン誘導体およびその用途

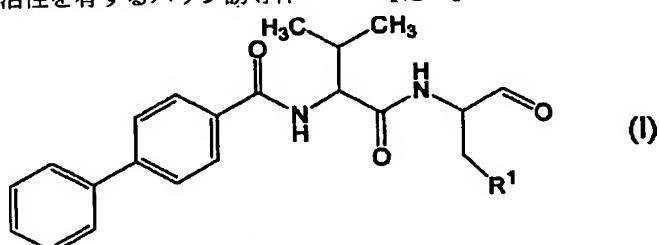
(57) 【要約】

【課題】 優れたシスティンプロテアーゼ（特にカテーテ
シンおよびカルバイン）阻害活性を有するバリン誘導体

およびその用途を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

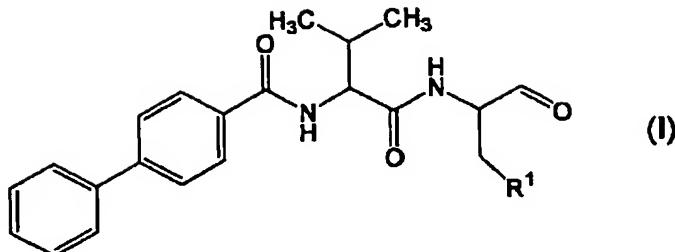


〔式中、R¹は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基お
よりアリール基からなる群より選ばれる基を表す〕で示

されるバリン誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)



〔式中、R¹は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基およびアリール基からなる群より選ばれる基を表す〕で示されるバリン誘導体。

【請求項2】 R¹がイソプロピル基、シクロヘキシル基およびフェニル基からなる群より選ばれる請求項1記載のバリン誘導体。

【請求項3】 (1S)-N-((1S)-シクロヘキシルメチル-2-オキソエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド、N-(1S-ベンジル-2-オキソエチル)-1S-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド、および(1S)-N-((1S)-イソブチル-2-オキソエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミドからなる群から選ばれる請求項1または2記載のバリン誘導体。

【請求項4】 請求項1記載の一般式(I)で示されるバリン誘導体を有効成分とするシステインプロテアーゼ阻害剤。

【請求項5】 システインプロテアーゼがカルバインである請求項4記載の阻害剤。

【請求項6】 システインプロテアーゼがカテプシンである請求項4記載の阻害剤。

【請求項7】 請求項1記載の一般式(I)で示されるバリン誘導体を有効成分とする、システインプロテアーゼに起因して発症する疾患の予防・治療剤。

【請求項8】 システインプロテアーゼがカルバインである請求項7記載の予防・治療剤。

【請求項9】 システインプロテアーゼがカテプシンである請求項7記載の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、システインプロテアーゼ阻害剤として有用な新規バリン誘導体およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】プロテアーゼは生理活性タンパク質やペプチドが活性を発現する際に必須の酵素であり、正常に機能しない場合には多くの疾病を惹起する。システインプロテアーゼにおいては、腎糸球体におけるタンパク尿症、破骨細胞における骨吸収(H. Kakegawa et al., FEBS Lett., 321, 247 (1993)、K. Tagami et al., FEBS Lett., 342, 308 (1994)、掛川寿夫ら, Molecular Medicine, 30, 1310 (1993))、MHC分子群による抗原提示(K. Tagami et al., FEBS Lett., 324, 325 (1993)、癌転移、心筋梗塞による組織の損傷、筋ジストロフィーなどへの関与が示唆されており(鈴木紘一編、「プロテアーゼと生体機能—分子から病態まで—」(現代化学増刊22) (東京化学同人) (1993))、個々のプロテアーゼに対する特異的阻害剤の合成開発は、それらが分担している生理活性の解明と新たな医薬品の開発に寄与するものである。

【0003】カテプシンKは骨代謝における骨吸収を司る破骨細胞に特異的に発現する新規システインプロテアーゼとして見出された。その非常に特異的な組織分布により、骨粗鬆症など骨吸収が亢進する疾患における骨吸収抑制剤の新しいターゲットとして有望視され、現在ではヒト、ウサギ、マウスのカテプシンK cDNAのクローニング及びヒト組換え酵素の発現が報告されている(十亀弘子ら, ファルマシア, Vol.33, No.8, 857 (1997))。

【0004】一方、カルバインは細胞質に存在するカルシウム依存性のシステインプロテアーゼである。生体内でのカルバイン活性の異常亢進が、筋ジストロフィー、虚血性疾患、炎症、アルツハイマー病、白内障などの疾患に関与することが知られている。

【0005】しかし、上記カテプシンKおよびカルバインに対して、現在まだ十分な効果をあげている阻害剤は無く、有効な阻害剤が望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、優れたシステインプロテアーゼ(特にカテプシンおよびカルバイン)阻害活性を有するバリン誘導体を提供することである。本発明の他の課題は、当該バリン誘導体の用途を提供することである。

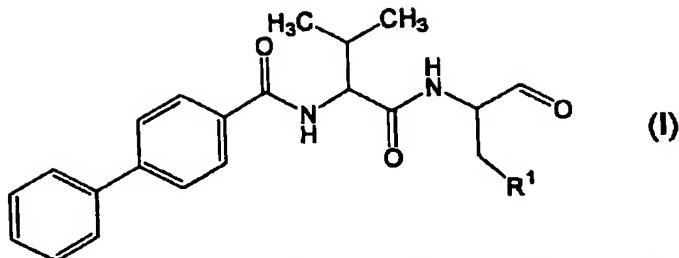
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために銳意研究を重ねてきた結果、下記の一般式(I)で表される新規バリン誘導体がシステインプロテアーゼ(特にカテプシンおよびカルバイン)に対して高い阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、以下の通りである。

(1) 一般式(I)

【0008】

【化2】



【0009】〔式中、R¹は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基およびアリール基からなる群より選ばれる基を表す〕で示されるバリン誘導体。

(2) R¹がイソプロピル基、シクロヘキシル基およびフェニル基からなる群より選ばれる前記(1)記載のバリン誘導体。

(3) (1S)-N-((1S)-シクロヘキシルメチル-2-オキソエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソベンタンアミド、N-((1S)-ベンジル-2-オキソエチル)-1S-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペル-2-イソベンタンアミド、および(1S)-N-((1S)-イソブチル-2-オキソエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソベンタンアミドからなる群から選ばれる前記

(1)または(2)記載のバリン誘導体。

(4) 前記(1)記載の一般式(I)で示されるバリン誘導体を有効成分とするシステインプロテアーゼ阻害剤。

(5) システインプロテアーゼがカルバインである前記(4)記載の阻害剤。

(6) システインプロテアーゼがカテプシンである前記(4)記載の阻害剤。

(7) 前記1記載の一般式(I)で示されるバリン誘導体を有効成分とする、システインプロテアーゼに起因して発症する疾患の予防・治療剤。

(8) システインプロテアーゼがカルバインである前記(7)記載の予防・治療剤。

(9) システインプロテアーゼがカテプシンである前記(7)記載の予防・治療剤。

【0010】

【発明の実施の形態】

【0011】以下に、本明細書で使用される各定義について説明する。

【0012】R¹における「低級アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、2-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2,2-ジメチルブチル基等が挙げられる。好ましくは、イソプロピル基が挙げられる。

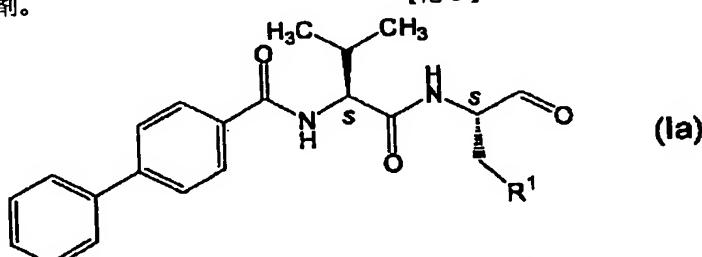
【0013】R¹における「シクロ低級アルキル基」とは、炭素数3~6の単環式のアルキル基をいい、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキシル基が挙げられる。

【0014】R¹における「アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基が挙げられる。

【0015】本発明の化合物(I)の好ましい立体配位は、次の化合物(Ia)である。

【0016】

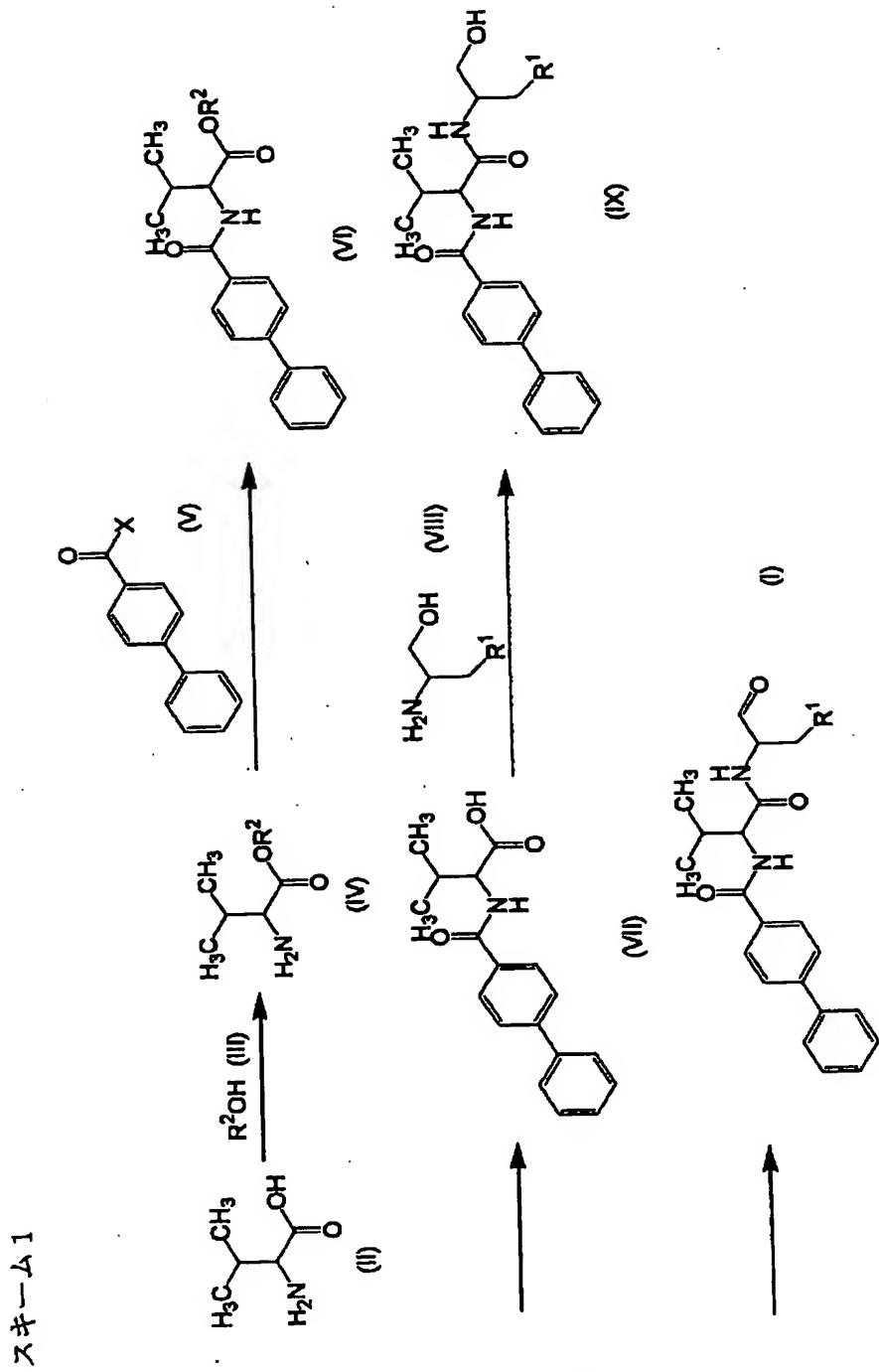
【化3】

【0017】〔式中、R¹は前記と同義〕

【0018】本発明の化合物(I)の製造方法を以下のスキーム1に示す。

【0019】

【化4】



【0020】〔式中、R¹は前記と同義であり、R²はアルキル基を、Xはハロゲンを示す〕

【0021】まず、バリン(II)を化合物(III)で処理し、バリンのエステル体(IV)を得る。この反応は常法に従って行うことができるが、好適な方法として、例えばバリン(II)をチオニルクロライドと加熱還流した後に、化合物(III)としてエタノールを使用して行うことができる。

【0022】次いで、エステル体(IV)を、活性化カルボン酸誘導体(V)と反応させて、ビフェニルアミド体(VI)に導く。この反応は常法に従って行うことができ

る。好適には、例えばジクロロメタン中で、ピリジンの存在下、活性化カルボン酸誘導体(V)として4-ビフェニルカルボニルクロライドを使用して行うことができる。

【0023】得られたビフェニルアミド体(VI)のエストル部分を常法に従って加水分解することにより化合物(VII)が得られる。好適な方法として、例えば1N NaOHを含有するエタノール中で、室温にて行うことができる。

【0024】次いで、化合物(VII)を、アミノアルコール(VIII)と脱水縮合させて化合物(IX)を得る。こ

の反応において、化合物(VII)のカルボン酸部分を活性化する縮合剤としては、公知のものを使用することができるが、例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等が挙げられる。また、この反応は通常、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)等の不活性化溶媒中で、-30~80°Cの温度で行うことができる。好適には、例えばジクロロメタンとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合溶媒中で、縮合剤としてDCPを使用して室温にて行うことができる。なお、アミノアルコール(VIII)の製造法は、後述する(スキーム

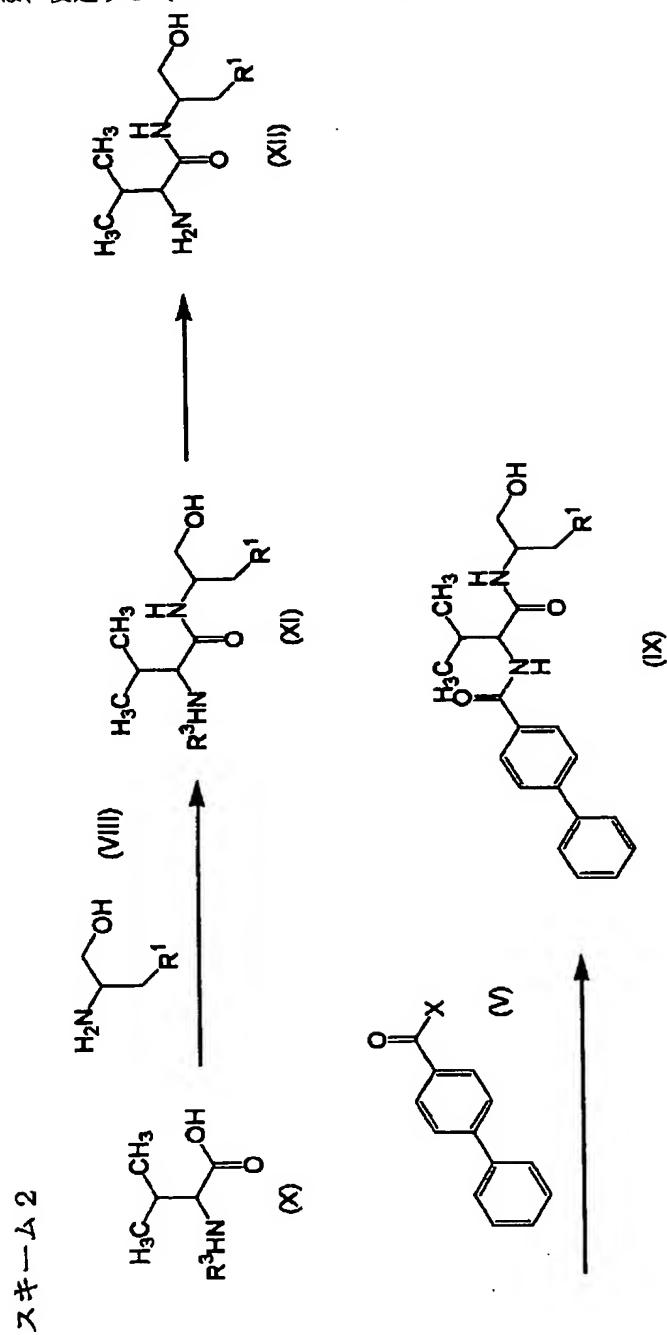
3)。

【0025】上記のようにして得られる化合物(IX)のヒドロキシル基を酸化することにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。この酸化反応の好適な方法としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で、触媒として三酸化硫黄ビリジン錯体を使用して室温にて行うことができる。

【0026】スキーム2に化合物(IX)の別の製造方法を示す。

10 【0027】

【化5】

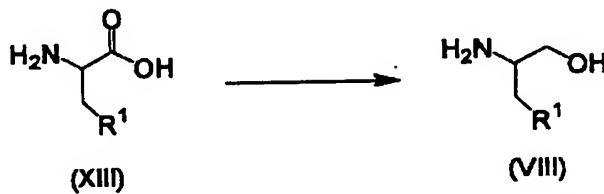


【0028】〔式中、R¹およびXは前記と同義であり、R³はベンジルオキシカルボニル（以下Zと表す）、tert-ブトキシカルボニル等のアミノ保護基を示す〕

【0029】まず、化合物(X)をアミノアルコール(VIII)と脱水縮合させて化合物(XI)を得る。この脱水縮合反応は、スキーム1で述べた方法と同様に行なうことができる。好適には、THF中CDIの存在下、室温にて行なうことができる。

【0030】次いで、化合物(XI)のR³基を除去（脱保護）して化合物(XII)に導く。好適には、例えばパラジウム炭素触媒を使用して、水素雰囲気下にて接触還元を行うことによりR³基を除去することができる。

スキーム3



【0035】〔式中、R¹は前記と同義〕

【0036】アミノアルコール(VIII)は、アミノ酸(XIII)を適當な還元剤を用いて還元することにより得られる。好適には、THF中でI₂の存在下、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用し、加熱還流することにより行なうことができる。

【0037】上記のようにして得られる本発明の化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

【0038】また、本発明の化合物(I)の各種異性体等も公知の方法により製造することができる。

【0039】本発明の化合物(I)は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、サル、ヒト等）に対して、優れたシステインプロテアーゼ（特にカテプシンおよびカルバイン）阻害作用を有する。従つて、本発明の化合物(I)は、システインプロテアーゼ阻害剤、特にカテプシン阻害剤およびカルバイン阻害剤として有用であり、システインプロテアーゼ（特にカテプシンおよびカルバイン）が関与していると考えられる種々の疾患、例えば、筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロパシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、腎炎、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大、骨粗鬆症、血管新生（創傷治癒、炎症、腫瘍の増殖等に伴う血管新生、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、老人性円板状黄斑変性症等でみられる血管新生等）、虚血性疾患、免疫疾患、本態性高血圧、クモ膜下出血等の予防・治療剤、あるいは腫瘍の増殖抑制、転移

10 【0031】次いで、化合物(XII)を活性化カルボン酸誘導体(V)と反応させて、化合物(IX)を得る。この反応は、スキーム1で述べた方法と同様に行なうことができる。

【0032】以上のようにして得られる化合物(IX)は、スキーム1で述べた方法により化合物(I)へ誘導される。

【0033】スキーム3にアミノアルコール(VIII)の製造方法を示す。

【0034】

【化6】

予防剤、血小板の凝集阻害剤として用いることができる。

【0040】本発明の化合物(I)を医薬品として用いる場合、薬理学上許容されうる添加剤（例えば、担体、賦形剤、希釈剤等）等の製薬上必要な成分を用い、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏クリーム、エアロゾル等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物(I)を有効量配合する。

30 【0041】当該化合物(I)の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によって異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与の場合、10～1,000 mg/日、好ましくは100～500 mg/日を、一日1回～数回に分けて投与する。

【0042】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

40 【0043】（分析機器および試薬）各生成物の融点は柳本微量融点測定器で測定し、補正は行わなかった。¹H NMRスペクトルはJEOL-FX200 NMR、JEOL-AL300 NMR、JEOL JNM-GSX 400、BRUKER ARX-400 NMR装置で測定し、化学シフトはテトラメチルシラン（TMS）を内部標準としてppmで表示した。IRスペクトルは、PERKIN-ELMER 1720 Infrared Fourier Transform Spectrometerにて測定し、cm⁻¹で表示した。質量スペクトル（HREI-MS, HRFAB-MS, FAB-MS）はJEOL JMS SX-102Aにて測定した。元素分析は、柳本CHN-Corderを使用して実施した。旋光度はJasco DIP-370にて測定した。すべての反応は、薄層クロ

50

11

マトグラフ法 (E.Merck:0.25 mm シリカゲルプレート60 F₂₅₄使用) により紫外光照射及び発色試薬 (10%リンモリブデン酸、パラアニスアルデヒドに浸してからホットプレートで加熱) を用いてモニターした。分取薄層クロマトグラフ法では、0.5 mmシリカゲルプレート (E.Merk:60 F₂₅₄) を用いた。カラムクロマトグラフ法においては、シリカゲル60K070 (片山化学工業:70~230 mes h) を用いた。溶出溶媒の混合比は容量比で表した。常法処理とは、有機層を洗浄 (飽和食塩水を使用) 、乾燥 (無水硫酸ナトリウムを使用) し、濾紙濾過した後、減圧下に濾液の溶媒を留去する一連の操作を意味する。反応に用いたTHF、ジエチルエーテルはそれぞれベンゾフエノンと金属ナトリウムより得られるケチルラジカルで用時調製し、無水としたものを用いた。無水塩化メチレンはCaH₂を用いて用時調製して使用した。

【0044】参考例1

(2S)-アミノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オール水素化ホウ素ナトリウム (3.03 g, 8.0×10⁻² mol) の無水THF (150 ml) 溶液を、窒素雰囲気下にて、2S-アミノ-3-シクロヘキシルプロパン酸 (1.71 g, 4.0×10⁻² mol) を加えた後、0°Cとした。ヨウ素 (10.2 g, 4.0×10⁻² mol) の無水THF (50 ml) 溶液を30分以上かけて滴下し、2日間還流した。室温に戻した後に氷冷下、メタノールを加え30分間攪拌した。減圧下において濃縮し20%水酸化カリウム溶液 (50 ml) を加え4時間攪拌した。クロロホルムにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物を減圧蒸留にて精製し、表題化合物 (0.41g, 26%)を得た。

【0045】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.50 (m, 6H), 1.68 (brd, 5H), 2.19 (brs, 3H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.23 (dd, J=7.8 Hz, J=10.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=3.7 Hz, J=10.5 Hz, 1H).

【0046】参考例2

L-フェニルアラニノール

L-フェニルアラニン (5.00g, 3.0×10⁻² mol) を原料として用い、参考例1と同様の方法で合成し、表題化合物 (3.99g, 87%)を得た。

【0047】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 2.18 (brs, 3H), 2.51 (dd, J=8.6 Hz, J=13.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J=5.1 Hz, J=13.3 Hz, 1H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.39 (dd, J=7.1 Hz, J=10.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J=3.8 Hz, J=10.6 Hz, 1H), 7.17-7.41 (m, 5H).

【0048】参考例3

L-ロイシノール

L-ロイシン (2.62 g, 2.0×10⁻² mol) を原料として用い、参考例1と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.56 g, 67%)を得た。

【0049】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.90 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.21 (dd, J=6.

12

8, 7.1 Hz, 2H), 1.61-1.81 (m, J=1H), 2.35 (brs, 3H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.25 (dd, J=8.1 Hz, J=10.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=3.7 Hz, J=10.5 Hz, 1H).

【0050】参考例4

エチルL-バリネット

窒素雰囲気下のエタノール (50 ml) に氷冷下、塩化チオニル (11.25 ml, 1.5×10⁻¹ mol) を4分間で滴下し45分間攪拌した後、L-バリン (5.0g, 4.3×10⁻² mol) を加え、3日間還流した。減圧下において溶媒を留去した後、残渣をエーテルにて洗浄した。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に溶かしてクロロホルムにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物を減圧蒸留にて精製し、表題化合物 (6.13g, 98%)を得た。

【0051】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.45 (brs, 2H), 1.91-2.17 (m, 1H), 3.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H); HREI-MS m/z 145.1119 (calcd for C₇H₁₅NO₂ 145.1103) M⁺.

【0052】参考例5

エチル (1S)- (4-ピフェニルカルボニルアミノ) -2-イソペンタノエート

窒素雰囲気下にて、参考例4の化合物 (2.6g, 1.8×10⁻² mol) の無水塩化メチレン (60 ml) 溶液に、氷冷下ビリジン (7.3 ml, 9.0×10⁻² mol) を加えた後、4-ピフェニルカルボニルクロライド (4.3g, 2.0×10⁻² mol) の無水塩化メチレン (40 ml) 溶液をカニューレを用いて加え、室温にて17時間攪拌した。反応溶液に5%塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し常法処理することにより得た結晶性粗生成物を酢酸エチル (AcOEt) -n-ヘキサンで再結晶することにより、表題化合物 (3.1 g, 53%)を得た。

【0053】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.20-2.44 (m, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.80 (dq, J=4.9 Hz, J=8.6 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.60-7.70 (m, 4H), 7.86-7.99 (m, 2H); HREI-MS m/z 325.1656 (calcd for C₂₀H₂₃NO₃ 325.1678) M⁺; Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO₃:C, 73.81; H, 7.13; N, 4.31. Found:C, 73.87; H, 7.13; N, 4.21.

【0054】参考例6

(1S)- (4-ピフェニルカルボニルアミノ) -2-イソペンタノ酸

参考例5の化合物 (1.6g, 5.0×10⁻³ mol) のエタノール (73 ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml, 4.0×10⁻² mol) を加え、室温にて18時間攪拌した。減圧下において溶媒を留去した後、残渣に5%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し常法処理することにより得た結晶性粗生成物をAcOEt-n-ヘキサンで再結晶する

50

ことにより、表題化合物(1.5 g, quant.)を得た。

【0055】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.28-2.54 (m, 1H), 4.84 (dd, J=4.6 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (brd, J=8.6 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.57-7.67 (m, 4H), 7.83-8.09 (m, 2H), 8.72 (brs, 1H); HREI-MS m/z 297.1374 (calcd for C₁₈H₁₉NO₃ 297.1365) M⁺

【0056】参考例7

(1S)-N-((1S)-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド

窒素雰囲気下にて、参考例1の化合物(207 mg, 1.3×10⁻³ mol)の無水塩化メチレン(4 ml)+無水DMF(1 ml)溶液に、参考例6の化合物(356 mg, 1.2×10⁻³ mol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(178 mg, 1.3×10⁻³ mol)を加えた後、氷冷下1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(272 mg, 1.3×10⁻³ mol)を加え、すぐに室温に戻して40時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法〔クロロホルム-メタノール(95:5)〕にて精製し、表題化合物(52.5 mg, 10%)を得た。

【0057】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.69-1.90 (m, 13H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 6H), 2.15-2.36 (m, 1H), 3.28-3.59 (m, 2H), 3.62-3.76 (m, 1H), 4.08-4.24 (m, 1H), 4.42-4.60 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.55-7.66 (m, 4H), 7.80-8.02 (m, 2H).

【0058】参考例8

(1S)-N-((1S)-ベンジル-2-ヒドロキシエチル)-1-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド

窒素雰囲気下にて、N-カルボベンゾキシ-L-バリン(55.48 mg, 2.2×10⁻³ mol)ならびに1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(430 mg, 2.6×10⁻³ mol)の無水THF(22 ml)溶液を室温にて30分間攪拌した後、参考例2の化合物(401 mg, 2.6×10⁻³ mol)を加えて2日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物をカラムクロマトグラフ法〔クロロホルム-メタノール(9:1)〕にて精製し、表題化合物(729 mg, 86%)を得た。

【0059】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.98-2.19 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.10 (brs, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.90-4.25 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.51 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.63 (brd, J=6.8 Hz, 1H), 7.13-7.50 (m, 10H).

【0060】参考例9

(1S)-N-((1S)-ベンジル-2-ヒドロキシエチル)-1-

アミノ-2-イソペンタンアミド

アルゴン雰囲気下、参考例8の化合物(93.4 mg, 2.4×10⁻⁴ mol)ならびに10%パラジウム炭素(Pd-C)(25.9 mg, 2.4×10⁻⁵ mol)にメタノール(4 ml)をゆっくりと加えた後、水素雰囲気下、室温にて21時間攪拌した。Pd-Cを濾過除去した後、減圧下において溶媒を留去することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法〔クロロホルム-メタノール(9:1)〕にて精製し、表題化合物(61.0 mg, quant.)を得た。

10 【0061】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.59 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J=7.1 Hz, 3H), 2.00-2.40 (m, 4H), 2.69-3.09 (m, 2H), 3.17 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.53-3.88 (m, 2H), 4.19 (brs, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 7.56 (brd, J=7.8 Hz, 1H).

【0062】参考例10

(1S)-N-((1S)-ベンジル-2-ヒドロキシエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド

窒素雰囲気下にて、参考例9(164.5 mg, 6.5×10⁻⁴ mol)

20 1)の無水塩化メチレン(2 ml)溶液に氷冷下においてピリジン(266 μl, 3.3×10⁻³ mol)を加えた。4-ビフェニルカルボニルクロライド(214 mg, 9.9×10⁻⁴ mol)の無水塩化メチレン(2 ml)溶液を加えて同温度にて15分間攪拌したのち、室温にて5時間攪拌した。反応溶液に5%塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法〔クロロホルム-メタノール(95:5)〕にて精製し、表題化合物(181 mg, 64%)を得た。

【0063】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.97-0.99 (m, 6H), 2.11-2.27 (m, 1H), 2.72-2.94 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.52-3.66 (m, 2H), 4.14 (brs, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 5H), 7.34-7.54 (m, 4H), 7.62-7.70 (m, 4H), 7.81-7.94 (m, 2H).

【0064】参考例11

(1S)-N-(2-ヒドロキシ-(1S)-イソブチルエチル)-1-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド

窒素雰囲気下にて、N-カルボベンゾキシ-L-バリン(68.4 mg, 2.7×10⁻⁴ mol)ならびに1,1'-カルボニルビス-1

40 H-イミダゾール(53.0 mg, 3.3×10⁻⁴ mol)の無水THF(4 ml)溶液を室温にて30分間攪拌した後、参考例3の化合物(38.3 mg, 3.3×10⁻⁴ mol)を加えて4日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法〔クロロホルム-メタノール(9:1)〕にて精製し、表題化合物(84.2 mg, 88%)を得た。

【0065】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.86-1.10 (m, 6H), 1.31-1.40 (m, 2H), 1.50-1.73 (m, 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.78 (brs, 1H), 3.46-3.73 (m, 2

50)

H) , 3.95 (dd, J=6.8, 8.1 Hz, 1H) , 3.93-4.12 (br d, 1H) , 5.11 (s, 2H) , 5.45 (brd, J=8.1 Hz, 1H) , 6.21 (brd, J=8.1 Hz, 1H) , 7.30-7.44 (m, 5H) .

【0066】参考例12

(1S)-N-(2-ヒドロキシ- (1S)-イソブチルエチル)-1-アミノ-2-イソペンタンアミド
アルゴン雰囲気下、参考例11の化合物 (84.2 mg, 2.4 × 10⁻⁴ mol) ならびに10%パラジウム炭素 (Pd-C) (25.6 mg, 2.4 × 10⁻⁵ mol) にメタノール (4 ml) をゆっくりと加えた後、水素雰囲気下、室温にて3日間攪拌した。Pd-Cを濾過除去した後、減圧下において溶媒を留去することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラ法 [クロロホルム-メタノール (95:5)] にて精製し、表題化合物 (52.0 mg, quant.)を得た。

【0067】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.85-1.08 (m, 6H) , 0.82 (d, J=7.1 Hz, 3H) , 1.00 (d, J=7.1 Hz, 3H) , 1.22-1.48 (m, 2H) , 1.50-1.75 (m, 1H) , 2.11 (brs, 3H) , 2.15-2.48 (m, 1H) , 3.27 (d, J=3.7 Hz, 1H) , 3.52 (dd, J=6.6, 11.0 Hz, 1H) , 3.67 (dd, J=3.7, 11.0 Hz, 1H) , 3.91-4.09 (m, 1H) , 7.43 (brd, J=6.8 Hz, 1H) .

【0068】参考例13

(1S)-N-(2-ヒドロキシ- (1S)-イソブチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド
窒素雰囲気下にて、参考例12の化合物 (59.4 mg, 2.8 × 10⁻⁴ mol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液に氷冷下においてビリジン (111 μl, 1.4 × 10⁻³ mol) を加えた。4-ビフェニルカルボニルクロライド (65.7 mg, 3.0 × 10⁻⁴ mol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を加えて同温度にて15分間攪拌したのち、室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に5%塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し常法処理することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラ法 [クロロホルム-メタノール (95:5)] にて精製し、表題化合物 (47.3 mg, 40%)を得た。

【0069】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.83 (d, J=6.4 Hz, 3H) , 0.84 (d, J=6.4 Hz, 3H) , 1.07 (d, J=6.6 Hz, 3H) , 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3H) , 1.29-1.49 (m, 2H) , 1.54-1.68 (m, 1H) , 2.22-2.36 (m, 1H) , 3.17 (brs, 1H) , 3.61 (q, J=5.7 Hz, 1H) , 3.69-3.73 (m, 1H) , 4.02-4.15 (m, 1H) , 4.60 (t, J=8.4 Hz, 1H) , 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H) , 7.34-7.46 (m, 3H) , 7.59-7.64 (m, 4H) , 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H) .

【0070】実施例1

(1S)-N-((1S)-シクロヘキシリメチル-2-オキソエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド
窒素雰囲気下にて、参考例7の化合物 (52.5 mg, 1.2 × 10⁻⁴ mol) の無水DMSO (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (168 μl, 1.2 × 10⁻³ mol) を加えた後、三酸化硫黄

ビリジン錯体 (153 mg, 9.6 × 10⁻⁴ mol) の無水DMSO (2 ml) 溶液をカニューレを用いて3分間で滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルにて抽出し飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、常法処理することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法 [クロロホルム-メタノール (95:5)] にて精製し、表題化合物 (16.1 mg, 31%)を得た。

【0071】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.76-1.97 (m, 13H) , 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H) , 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3H) , 3.48-3.56 (m, 1H) , 4.44-4.60 (m, 1H) , 4.63-4.93 (m, 1H) , 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1H) , 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1H) , 7.35-7.52 (m, 3H) , 7.54-7.70 (m, 4H) , 7.82-8.10 (m, 2H) , 9.59 (s, 1H) .
HRFAB-MS m/z 435.2630 (calcd for C₂₇H₃₅N₂O₃ 435.2648) (M+H)⁺.

【0072】実施例2

N-(1S-ベンジル-2-オキソエチル)-1S-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド
窒素雰囲気下にて、参考例10の化合物 (14.2 mg, 3.3 × 10⁻⁵ mol) の無水DMSO (4 ml) 溶液に、トリエチルアミン (46 μl, 3.3 × 10⁻⁴ mol) を加えた後、三酸化硫黄ビリジン錯体 (153 mg, 9.6 × 10⁻⁴ mol) の無水DMSO (2 ml) 溶液をカニューレを用いて3分間で滴下し、室温にて50分間攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルにて抽出し飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、常法処理することにより得た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法 [クロロホルム-メタノール (95:5)] にて精製し、表題化合物 (12.9 mg, 91%)を得た。

【0073】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.92 (d, J=5.9 Hz, 3H) , 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3H) , 1.71 (brs, 1H) , 2.11-2.20 (m, 1H) , 3.02-3.17 (m, 2H) , 4.52-4.59 (m, 1H) , 4.66-4.81 (m, 1H) , 6.88 (brd, J=6.1 Hz, 1H) , 7.16-7.35 (m, 4H) , 7.39-7.50 (m, 4H) , 7.51-7.70 (m, 4H) , 7.80-7.98 (m, 2H) , 9.61 (s, 1H) ; HREI-MS m/z 428.2084 (calcd for C₂₇H₂₈N₂O₃ 428.2100) M⁺.

【0074】実施例3

(1S)-N-((1S)-イソブチル-2-オキソエチル)-1-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-2-イソペンタンアミド
窒素雰囲気下にて、参考例13の化合物 (43.1 mg, 1.1 × 10⁻⁴ mol) の無水DMSO (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (152 μl, 1.1 × 10⁻³ mol) を加えた後、三酸化硫黄ビリジン錯体 (139 mg, 8.2 × 10⁻⁴ mol) の無水DMSO (3 ml) 溶液をカニューレを用いて10分間で滴下し、室温にて50分間攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルにて抽出し飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、常法処理することにより得

た粗生成物を分取薄層クロマトグラフ法〔クロロホルム-メタノール(95:5)〕にて精製し、表題化合物(28.7 mg, 67%)を得た。

【0075】¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 0.87 (d, J=5.1 Hz, 3H), 0.89 (d, J=5.3 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.36-1.52 (m, 1H), 1.63-1.78 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 4.71 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.58-7.79 (m, 4H), 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H); HREI-MS m/z 395.2341 (calcd for C₂₄H₃₀N₂O₃ 395.2335)

【0076】

【実験例】次に本発明化合物の優れた性質を明らかにするために、以下のような酵素阻害実験を行った。

【0077】実験例1（インピトロでのカテプシンB、L、K、Sに対する酵素阻害実験）

本発明の化合物（実施例1～3の化合物）を用いてウシ肝臓カテプシンB、ウシ肝臓カテプシンL、組換えヒトカテプシンK及び組換えヒトカテプシンSに対する酵素阻害活性実験を行った。

【0078】（実験方法）適度な濃度のウシ肝臓カテブ
阻害率(%)

$$= \frac{(阻害を加えない場合の蛍光強度) - (阻害を与えた場合の蛍光強度)}{(阻害を加えない場合の蛍光強度)} \times 100$$

【0080】

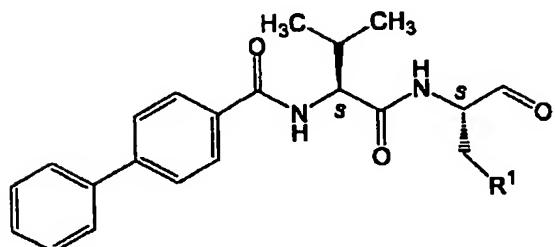
シンB(0.5単位)、ウシ肝臓カテプシンL(0.5単位)、組換えヒトカテプシンK(0.5単位)、組換えヒトカテプシンS(0.5単位)のいずれか10 μlとDMSOに溶解した本発明の化合物（実施例1～3のいずれかの化合物）100 μlと、水1.5 mlと1 N 水酸化ナトリウム水溶液0.45 mlに溶解させたシステイン70 mgの溶液(8.2×10⁻³ M)40 μlを、EDTA(4 mM)を含有した0.4 M酢酸緩衝液(pH 5.5)250 μlと水350 μl中にて混合させ、37°Cで5分間プレインキュベーションする。次いで、基質としての0.4M酢酸緩衝液(pH 5.5)に溶解させたZ-Phe-Arg-MCA (Barrett, A. J. et al. (1981) in Methods in Enzymology (Lorand, L., ed.) Vol. 80, pp535-561) (80 μM)250 μlを加えて37°Cで10分間処理した後、0.1 M酢酸緩衝液(pH 4.3)1000 μlを加えて酵素反応を停止させ、さらに水500 μlを加えて、反応液の蛍光強度（励起波長370 nm, 蛍光波長460 nm）を測定した。結果は、阻害剤を加えない場合の蛍光強度から下記の式より算出される阻害率で示した。得られた結果を表1～4に示す。

【0079】

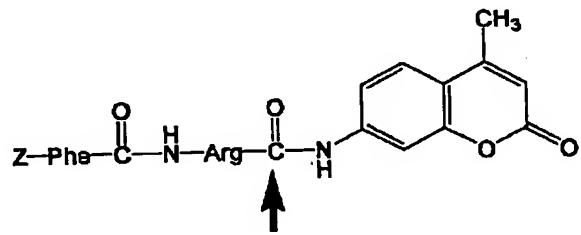
【数1】

【表1】

カテプシンBに対するバリン誘導体の阻害実験

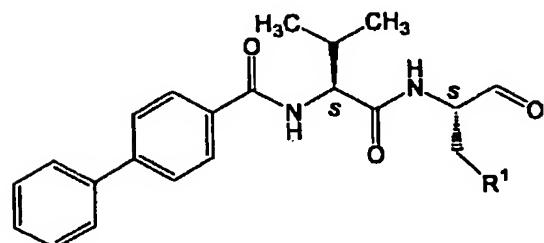


| | R ¹ | 濃度 (M) | 阻害率 (%) |
|-------|----------------|----------------------|---------|
| 実施例 1 | シクロヘキシル | 1.0×10^{-6} | 96.1 |
| | | 1.0×10^{-7} | 34.2 |
| | | 1.0×10^{-8} | 17.5 |
| 実施例 2 | フェニル | 1.0×10^{-6} | 98.8 |
| | | 1.0×10^{-7} | 34.6 |
| | | 1.0×10^{-8} | 10.0 |
| 実施例 3 | イソプロピル | 1.0×10^{-6} | 97.2 |
| | | 1.0×10^{-7} | 78.6 |
| | | 1.0×10^{-8} | 49.6 |

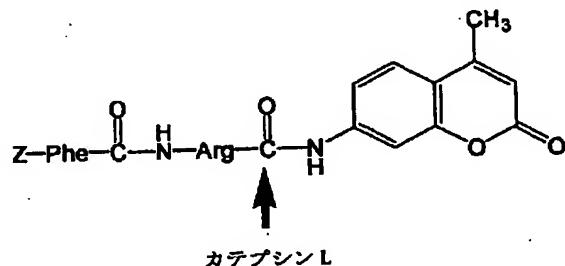
カテプシン B
【表2】

【0081】

カテプシンLに対するバリン誘導体の阻害実験



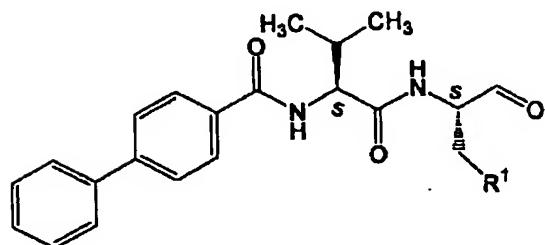
| | R ¹ | 濃度 (M) | 阻害率 (%) |
|-------|----------------|----------------------|---------|
| 実施例 1 | シクロヘキシル | 1.0×10 ⁻⁶ | 88.7 |
| | | 1.0×10 ⁻⁷ | 34.8 |
| | | 1.0×10 ⁻⁸ | 13.8 |
| 実施例 2 | フェニル | 1.0×10 ⁻⁶ | 97.7 |
| | | 1.0×10 ⁻⁷ | 43.9 |
| | | 1.0×10 ⁻⁸ | 9.0 |
| 実施例 3 | イソプロピル | 1.0×10 ⁻⁶ | 88.2 |
| | | 1.0×10 ⁻⁷ | 53.7 |
| | | 1.0×10 ⁻⁸ | 22.9 |



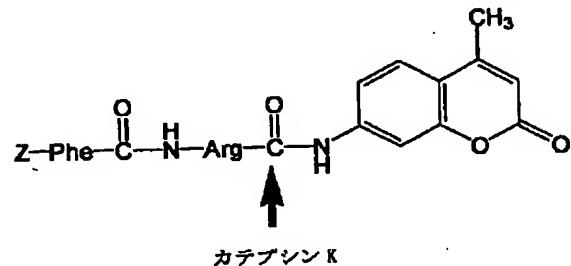
【0082】

【表3】

カテプシンKに対するパリン誘導体の阻害実験



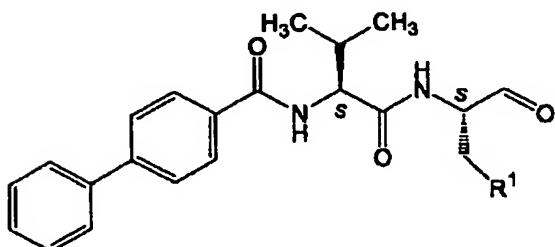
| | R ¹ | 濃度 (M) | 阻害率 (%) |
|-------|----------------|----------------------|---------|
| 実施例 1 | シクロヘキシル | 1.0×10 ⁻⁶ | 97.5 |
| | | 1.0×10 ⁻⁷ | 73.8 |
| | | 1.0×10 ⁻⁸ | 45.1 |
| 実施例 2 | フェニル | 1.0×10 ⁻⁶ | 99.9 |
| | | 1.0×10 ⁻⁷ | 68.1 |
| | | 1.0×10 ⁻⁸ | 25.2 |
| 実施例 3 | イソプロピル | 1.0×10 ⁻⁶ | 98.4 |
| | | 1.0×10 ⁻⁷ | 84.6 |
| | | 1.0×10 ⁻⁸ | 41.4 |



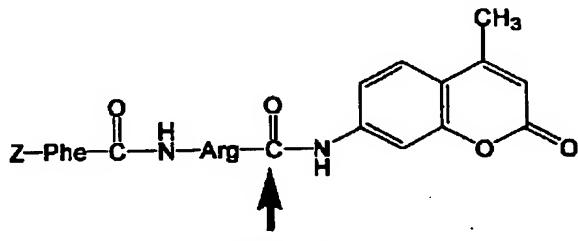
【表4】

【0083】

カテプシンSに対するパリリン誘導体の阻害実験



| | R ¹ | 濃度 (M) | 阻害率 (%) |
|-------|----------------|------------------------|---------|
| 実施例 1 | シクロヘキシル | 1.0 × 10 ⁻⁶ | 76.1 |
| | | 1.0 × 10 ⁻⁷ | 29.4 |
| | | 1.0 × 10 ⁻⁸ | 21.8 |
| 実施例 2 | フェニル | 1.0 × 10 ⁻⁶ | 80.2 |
| | | 1.0 × 10 ⁻⁷ | 28.3 |
| | | 1.0 × 10 ⁻⁸ | 9.9 |
| 実施例 3 | イソプロピル | 1.0 × 10 ⁻⁶ | 90.4 |
| | | 1.0 × 10 ⁻⁷ | 63.1 |
| | | 1.0 × 10 ⁻⁸ | 38.5 |



カテプシンS

【0084】表1～4より、すべての検体化合物（実施例1～3の化合物）はカテプシンB、L、K、Sに対して10⁻⁶～10⁻⁸ M濃度で阻害活性を示した。特に実施例1および実施例3の化合物は、カテプシンKに対して10⁻⁸ M濃度でも50%前後の阻害活性を示した。

【0085】実験例2（インビトロでのμ-カルバインに対する酵素阻害実験）

本発明の化合物（実施例1～3の化合物）を用いて以下に示す測定法にしたがってμ-カルバインに対する酵素

阻害活性実験を行った。

【0086】（実験方法）M. Buroker-Kilgoreらの方法（Anal. Biochem. 208, 387-392(1993)）に準じて、下記の手順で行った。使用するμ-カルバインの活性はKevin K. Wangらの方法（Arch Biochem. Biophys. 260, 696-704(1988)）により測定し、1 U=9.67 μgと決定した。

【0087】

【表5】

測定試薬（最終容量 250 μl）

| | DTCC 上清* | 阻害剤** | DMSO | dH ₂ O |
|--------|----------|--------|--------|-------------------|
| プランク | 150 μl | | 2.5 μl | 50 μl |
| コントロール | 150 μl | | 2.5 μl | 50 μl |
| サンプル | 150 μl | 2.5 μl | | 50 μl |

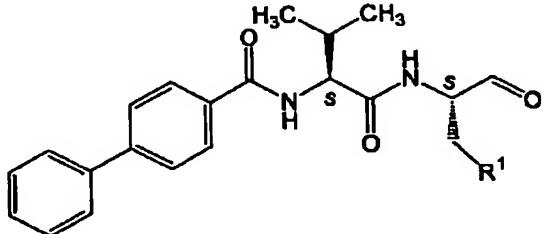
*:0.167 mM DTT(ジテオトレイトール), 83.3 mM Tris-HCl(pH 7.4),

0.83 mg/ml カゼイン, 0.20 U/ml (=1.93 μg/ml) μ-カルバイン

**:実施例1～3のいずれかの化合物をDMSOに溶解した。

【0088】上記の反応液のコントロール、サンプルには20 mM CaCl₂を50 μl、プランクには1 mM EDTAを50 μl加えすればやく攪拌し、30°Cで60分間反応させた（最終0.1 mM DTT, 50 mM Tris, 0.5 mg/mlカゼイン, 4 mM CaCl₂または200 μM EDTA, 0.03 U/250 μl (=1.16 μ/ml) μ-カルバイン）。反応液100 μlを別のプレートに移し、そこにBio-Rad dye reagent [Bio-Rad protein dye concentrate (Bio-Rad社製) を蒸留水で2倍に希釈

μ-カルバインに対するパリン誘導体の阻害実験



| | R ¹ | IC ₅₀ μ-カルバイン (M) |
|-------|----------------|------------------------------|
| 実施例 1 | シクロヘキシル | 4.76×10 ⁻⁷ |
| 実施例 2 | フェニル | 1.89×10 ⁻⁶ |
| 実施例 3 | インプロピル | 5.79×10 ⁻⁷ |

【0090】実施例1～3の化合物はいずれも高いμ-カルバイン阻害活性を示した。

【0091】製剤例1

錠剤

| | |
|--------------|-------|
| 実施例1の化合物 | 50 mg |
| 乳糖 | 80 mg |
| デンブン | 17 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3 mg |
| 結晶セルロース | 10 mg |

以上の成分を1錠分の材料として、常法により錠剤を成形した。この錠剤は必要に応じて通常用いられる腸溶性剤皮（例えばフタル酸ヒドロキシプロビルメチルセルロース等）、糖衣およびフィルム（例えばエチルセルロース等）でコーティングしてもよい。

製剤例3

懸濁注射剤

実施例3の化合物

カルボキシメチルセルロースナトリウム

注射用水

以上の成分を常法により無菌的に混和して懸濁注射剤とした。

【0094】製剤例4

懸濁点眼剤

| | |
|----------|--------|
| 実施例1の化合物 | 50 mg |
| ホウ酸 | 700 mg |
| ホウ砂 | 適量 |
| 塩化ナトリウム | 500 mg |

した。] 100 μl、蒸留水50 μlを加え反応を停止した後、室温で15分間放置した。マイクロプレートリーダーにより、反応液の吸光度を測定した（測定波長595 nm）。サンプル濃度 (M) と阻害率 (%) の関係をグラフに表し、近似曲線により IC₅₀ を算出した。その結果を表6に示す。

【0089】

【表6】

μ-カルバインに対するパリン誘導体の阻害実験

【0092】製剤例2

カプセル剤

実施例2の化合物

75 mg

マンニトール

75 mg

デンブン

17 mg

ステアリン酸カルシウム

3 mg

30 以上の成分を1カプセル剤分の材料として均一に混合し、常法により顆粒状とし、硬カプセルに充填した。この充填する顆粒は必要に応じて通常用いられる腸溶性剤皮（例えばフタル酸ヒドロキシプロビルメチルセルロース等）、糖衣およびフィルム（例えばエチルセルロース等）でコーティングしてもよい。

【0093】

750 mg

500 mg

全量 100 ml

ヒドロキシメチルセルロース

0.5 g

エデト酸ナトリウム

0.05 mg

塩化ベンザルコニウム

0.005 mg

滅菌精製水

全量 100 ml

以上の成分を常法により無菌的に混和して懸濁点眼剤とした。

【0095】

50 【発明の効果】本発明のパリン誘導体(I)は、優れた

システインプロテアーゼ（特にカテプシンおよびカルバイン）阻害活性を有しているため、システインプロテアーゼ（特にカテプシンおよびカルバイン）が関与している種々の疾患、例えば、筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロバシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、腎炎、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大、骨粗

鬆症、血管新生（創傷治癒、炎症、腫瘍の増殖などに伴う血管新生、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、老人性円板状黄斑変性症などでみられる血管新生等）、虚血性疾患、免疫疾患、本態性高血圧、クモ膜下出血などの予防治療剤として、あるいは腫瘍の増殖抑制、転移予防薬、血小板の凝集阻害剤として有用である。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テーマコード（参考） |
|--------------------------|-------|---------|------------|
| A 6 1 P | 9/00 | A 6 1 P | 9/00 |
| | 9/10 | | 9/10 |
| | 9/12 | | 9/12 |
| | 9/14 | | 9/14 |
| 13/12 | | 13/12 | |
| 15/00 | | 15/00 | |
| 17/02 | | 17/02 | |
| 19/00 | | 19/00 | |
| 21/04 | | 21/04 | |
| 25/00 | | 25/00 | |
| 25/28 | | 25/28 | |
| 27/02 | | 27/02 | |
| 27/12 | | 27/12 | |
| 29/00 | | 29/00 | |
| 35/00 | | 35/00 | |
| 37/00 | | 37/00 | |
| 43/00 | 1 1 1 | 43/00 | 1 1 1 |

(72)発明者 勝沼 信彦
徳島県徳島市名東町3-246-2
(72)発明者 井上 淳
兵庫県神戸市須磨区白川字不計1-6-
603

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 KA17 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33
ZA36 ZA42 ZA54 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA97 ZB01 ZB11
ZB13 ZB26 ZC20
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BQ10
BV72